



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA – UniCEUB
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE
CURSO DE NUTRIÇÃO

A DESNUTRIÇÃO INTRAUTERINA E DO RECÉM-NASCIDO
COMO FATORES DE PREDISPOSIÇÃO DA OBESIDADE

Aluna: Renata Andrade Nunes de Castro Fonseca

Orientadora: Prof. MSC Erika Porto

Brasília

2015

RESUMO

Esse é um trabalho de revisão bibliográfica que teve por objetivo investigar como a privação intrauterina e a alimentação do recém-nascido pode contribuir para programar os genes a fim de armazenar energia como excesso de gordura corporal, resultando em predisposição à obesidade e patologias dela advindas. Foram realizadas pesquisas por meio de base de dados Medline/Pubmed, Scielo e Lilacs, no período de 2006 a 2011, por meio dos quais foram encontrados 46 artigos. Desses foram selecionados os relativos a crianças e adolescentes e excluídos os restritos a outros enfoques restaram 23 artigos analisados. Observou-se que a desnutrição gestacional tem profunda ligação com a programação do feto no desenvolvimento da obesidade, alterando o metabolismo da glicose, a produção de insulina e funções hepáticas. O rápido crescimento do recém-nascido, sendo resultado de interação entre nutrição deficiente e exposição a uma dieta de alta densidade energética, aumenta consideravelmente o risco de obesidade, doenças metabólicas e gera interferências nos padrões de crescimento, inclusive na diferença de tamanhos de adipócitos. As influências externas durante a vida uterina podem resultar em mudanças permanentes na fisiologia e no metabolismo das crianças, adquirindo riscos de doenças na vida adulta. Sugere-se que para prevenir a obesidade tem que se avaliar a importância de introduzir orientação nutricional como estratégia de combate, com ações integradas envolvendo famílias, escolas, a comunidade e a indústria de alimentos, através da adequação da nutrição e exercícios físicos, a fim de orientar e modificar a alimentação, visando a formação de hábitos saudáveis e promoção da saúde.

PALAVRAS-CHAVE: obesidade, *programming*, epigenética, fenótipo, desnutrição gestacional.

ABSTRACT

This is a study of literature review that aimed to understand how the intrauterine deprivation and feeding the newborn may contribute to program the genes in order to store energy in excess, resulting in predisposition to obesity and chronic diseases. Surveys were conducted through Medline / PubMed, Lilacs and Scielo, in the period from 2006 to 2011, found 46 articles. Of these, choose relating to children and adolescents and excluding restricted to other approaches, remaining 23 articles analyzed. It was concluded that gestational malnutrition has a deep connection with the fetal program in the development of obesity, altering glucose metabolism, insulin production and hepatic function. The rapid growth of the newborn, being the result of interaction between excess and deficiency exposure to a high energy density diet, greatly increases the risk of obesity, metabolic diseases and generates interference in growth patterns, including the difference in size of adipocytes. External influences during uterine life can result in permanent changes in children's physiology and metabolism, acquiring risk of disease in adulthood. And to prevent obesity must evaluate the importance of introducing nutritional guidance as combat strategy with integrated actions involving families, schools, the community and the food industry, through the adaptation of nutrition and physical exercise in order to guide and modify the power, aiming at forming healthy habits and health promotion.

Key words: obesity, gestational undernutrition, *programming*, epigenetic, phenotype.

1 INTRODUÇÃO E JUSTIFICATIVA

A obesidade é considerada uma epidemia global, e aumento da prevalência compete a todas as faixas etárias, ressaltando risco de saúde para os indivíduos. De acordo com dados da Organização Mundial de Saúde (WHO, 2003), as crianças são consideradas mais vulneráveis aos fatores de risco para doenças cardiovasculares, como dislipidemia, intolerância à glicose e hipertensão arterial. Criança com risco de desnutrição aumenta o risco de doenças cardiovasculares precoces da vida adulta.

O crescimento, desenvolvimento e maturação são resultados da interação entre fatores genéticos hereditários e o ambiente envolvente, estado nutricional, saúde física e psicológica da criança e da família, estado sócio-econômico, fatores culturais e meio ambiente (O'CONNELL et al., 2009; McDONALD et al., 2010).

A vida intrauterina e primeiros meses de vida influenciam na predisposição à obesidade futura. Nas crianças nascidas com baixo peso, há a influência do estado nutricional da mãe e da duração do aleitamento. Nos últimos anos, o peso ao nascimento tem sido foco de estudo devido à correlação com a interferência da saúde do indivíduo no futuro (ROSSI & VASCONCELOS, 2010).

Esta condição indica possível relação com o desenvolvimento, a médio e longo prazos, de alguns processos como obesidade, coronariopatias, hipertensão, diabetes tipo 2 e dislipidemias, os quais em conjunto caracterizam a síndrome metabólica (BALCI et al., 2010).

A exposição à desnutrição intrauterina e nos primeiros anos de vida leva à oxidação metabólica de lipídeos, utilizando os carboidratos para obtenção de energia, havendo depósito de gordura corporal e consequente aumento de obesidade (FRISANCHO, 2003). Havendo restrição alimentar, surge o mecanismo metabólico de adaptação à privação, gerando assim uma maior propensão de desenvolver na vida adulta obesidade, diabetes, disfunção renal (PATEL, 2010).

Lucas (1999) cunhou o termo *programming* e Barker (2004), em sua Teoria, o termo *fetal origins*, dando ênfase à importância da adequação nutricional e afirmando que crianças expostas desde cedo à desnutrição têm predisposição a uma futura obesidade. Segundo esta teoria, estas crianças apresentam uma programação do metabolismo para viver uma vida com pouca disponibilidade energética, estando mais aptas a armazenarem energia para sobrevivência.

Quando, ao nascer, eleva-se a disponibilidade alimentar, não estão aptas para o gasto ponderal, resultando em excesso de peso.

Hales e Barker (2001) aventaram a *Thifty Phenotype Hypothesis*, que defende que, para assegurar o desenvolvimento do cérebro, o feto sujeito a desnutrição limita o crescimento dos músculos, pâncreas e rins. Quando o acesso à nutrição é facilitado, adapta-se o metabolismo permanente, havendo acúmulo de gordura corporal. Diante do exposto faz-se necessário um maior estudo sobre as alterações metabólicas geradas nesta fase da vida, a fim de aumentar-se as possibilidades de tratamento futuro às crianças e adultos afetados pela desnutrição intrauterina.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo geral

Investigar sobre a influência da desnutrição intrauterina e alimentação do recém-nascido no desenvolvimento da obesidade.

2.2 Objetivos específicos

Destacar a susceptibilidade do indivíduo às interferências gestacionais e no período neonatal no desenvolvimento da obesidade.

Elucidar como o processo genético em interação com o meio ambiente forma o fenótipo dos indivíduos.

Identificar como os nutrientes e compostos bioativos atuam na modulação da expressão gênica.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O desenho metodológico desta pesquisa consistiu em uma revisão bibliográfica delimitada em artigos científicos no período dos últimos dez anos, com início em 2006 e término em 2015, em português e inglês.

Apesar de referenciar artigos anteriores a este período, foram esses elencados apenas para a introdução, não sendo analisados para a revisão da literatura, em virtude de serem superados por pesquisas recentes, ou mesmo citados nos artigos analisados.

Inicialmente, a busca foi efetuada em todos os volumes da Revista de Nutrição, com intuito de verificar como o tema vem sendo abordado no nosso país e, posteriormente, na base de dados Medline através do PubMed, sendo antecedida da consulta aos descritores em ciências da saúde, a fim de buscar as definições mais apropriadas para a busca.

Os termos para a busca foram identificados no Desc\Mesh, com uma amplitude extensa. Com relação ao descritor “obesidade” e seu correspondente em inglês (*obesity*), a definição segue a partir da delimitação daquilo que poderíamos denominar pelos termos correlatos do assunto. Como o campo da gravidez e imediato pós-natal são as interfaces teóricas, no descritor *obesity* foram associadas às palavras supernutrição e desnutrição gestacional, obesidade infantil e na adolescência, *programming*, modulação hormonal na gestação, epigenética, fenótipo. Nessa busca, foram encontrados 46 artigos.

Na leitura dos títulos desses artigos, selecionou-se aqueles que privilegiassem os descritores supracitados de maneira integrada (*and*). Como esta pesquisa teve um caráter exploratório, considerou-se importante analisar apenas aqueles artigos que abordassem as questões relativas às crianças e adolescentes. Dessa maneira, foram excluídos artigos que abordassem: aspectos econômicos, fatores de risco para obesidade, uso da tecnologia da informática para informações em saúde, equipamentos e métodos diagnósticos. Assim, restaram 35 artigos, os quais foram submetidos a uma leitura integral dos resumos.

Após essa leitura, foram excluídos aqueles que, a despeito de no título ou descritores constar, os mesmos restringiam sua discussão a outros enfoques e intervenções profissionais específicas, com ausência de critérios de desenho de

pesquisa. Restaram 23 artigos que constituíram o *corpus* analítico.

A análise do acervo ocorreu em dois movimentos analíticos. Inicialmente realizou-se uma descrição do conjunto dos artigos, caracterizando-os quanto às hipóteses. Em seguida, empreendeu-se uma análise de conteúdo temática percorrendo as seguintes etapas: leitura exaustiva e crítica do conjunto dos artigos, identificação de núcleos de sentidos nos diferentes textos e agrupamento de núcleos em temáticas que sintetizasse a produção.

4 REVISÃO DA LITERATURA

4.1 RESTRIÇÃO NUTRICIONAL E ALTERAÇÕES METABÓLICAS

A epidemia da obesidade e de doenças cardiovasculares em países em desenvolvimento é descrita como direcionada por desigualdades sociais. Essas populações têm uma vulnerabilidade em razão das discrepâncias entre subnutrição materna e suas consequências, como baixo peso ao nascer, além de mudança de hábitos alimentares e sedentarismo. A desnutrição gestacional tem profunda ligação com a programação do feto no desenvolvimento da obesidade, levando a ter um armazenamento da dieta de alta densidade energética, alterar o metabolismo da glicose, a produção de insulina e funções hepáticas. Vários estudos especializados têm atestado que a subnutrição gestacional conduz ao atraso do crescimento fetal e baixo peso ao nascer, podendo predispor os indivíduos ao desenvolvimento de síndrome metabólica posteriormente (DESAI et al., 2007; HYATT et al., 2010; LUKASZEWSKI et al., 2011; BEGUN et al., 2012; GEORGE et al., 2012; LOPEZ-JARAMILLO et al., 2015).

Entre outros, as desigualdades sociais são importantes fatores que determinam a atual epidemia de obesidade. Em países subdesenvolvidos as gestantes têm maus hábitos, alimentação inadequada e não têm acesso à assistência médica. Após o nascimento, crianças nascidas dessas mães ficam expostas à dietas de alta densidade energética que desencadeiam a transição nutricional, juntamente ao elevado consumo de alimentos industrializados e sedentarismo (LOPEZ-JARAMILLO et al., 2015).

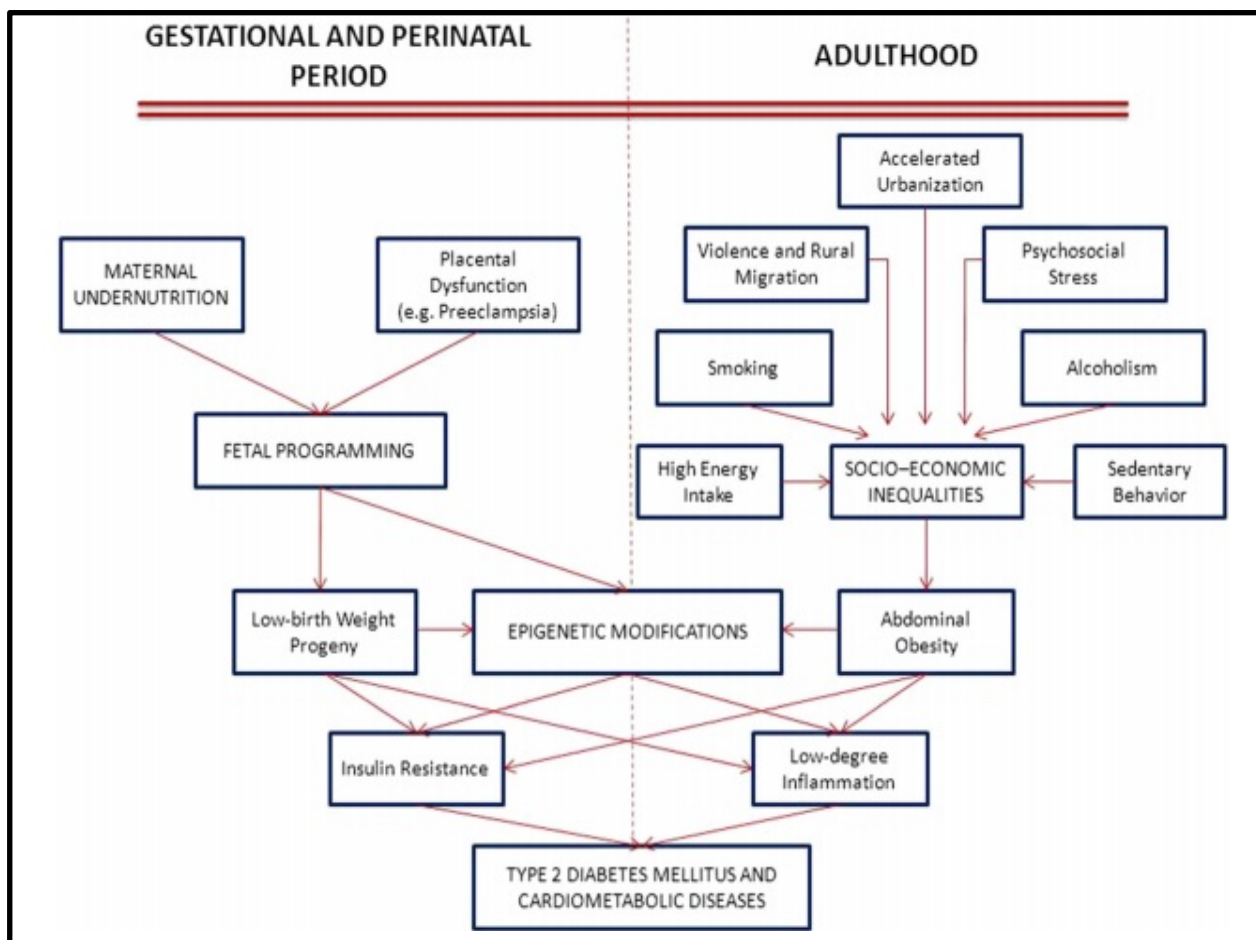


Figura 1: Hábitos alimentares com alta densidade energética que contrastam com a desnutrição gestacional podem aumentar a incidência de doenças metabólicas. Fonte: LOPEZ-JARAMILLO et al, 2015.

Em um estudo com ovelhas, foi comprovada a primeira evidência que as mudanças epigenéticas estão associadas à desnutrição periconcepcional materna e à fecundação. Essa evidência se torna importante porque o feto, após o nascimento, será exposto a um ambiente nutricional diferente. Essas mudanças no aporte energético fazem o indivíduo lidar com o aumento da predisposição à obesidade e ao diabetes tipo 2. Neste estudo foi encontrada redução do nível de DNA metiltransferase, que é uma enzima ligada à regulação gênica e memória celular em fetos de mães subnutridas. Portanto, os autores concluíram que mães subnutridas, desde a fecundação, induzem específicas modificações do hipotálamo em modular o balanço energético (BEGUM et al., 2012).

Em uma pesquisa também conduzido com ovelhas, foi observado o aumento de ingestão alimentar, do ganho de peso, da secreção de insulina e alteração metabólica da glicose na prole do sexo feminino, quando esta foi submetida à

redução de 50% dos nutrientes necessários na primeira metade da gestação. Essa hipótese, denominada “fenótipo poupador”, mostrou a relação entre restrição de nutrientes intrauterina e alterações metabólicas na vida adulta, que favorece a aquisição e armazenamento de energia na prole (GEORGE et al, 2012 *apud* HALES & BARKER, 2001).

Os resultados mostraram quais poupadores individuais são predispostos à obesidade e superalimentação na vida adulta, relacionando claras evidências fisiológicas de programação de metabolismo de energia ao comportamento da alimentação na idade adulta. Foi mostrado também que, quando os indivíduos são alimentados somente com restrição de nutrientes, a prole não apresenta diferenças/mudanças no peso e composição corporal, e aumento da concentração de glicose ou insulina, até serem liberados para a ingestão de um maior volume de alimentos. Sugerindo assim que a dieta, por si só, tem papel preponderante na redução dos danos, mesmo após programação fetal (GEORGE et al., 2012 *apud* HALES & BARKER, 2001).

Observando ainda ovelhas provou-se que o excesso de gordura hepática na obesidade juvenil é causado pela desnutrição gestacional, e é coincidente com o desenvolvimento inicial do fígado da prole. A restrição alimentar nessa fase resultou em adaptações metabólicas e endócrinas que, posteriormente, levaram a uma acumulação lipídica hepática. As expressões gênicas para os receptores de insulina e IGF1¹ foram suprimidas pela obesidade e não foram influenciadas pelo ambiente pré-natal nutricional (HYATT et al., 2010).

Desai et al. (2007) comprovaram em ratos um aumento significativo de peso, percentual de gordura e redução do percentual de massa magra em nascidos com Programmed Intrauterine Growth Restriction² (IUGR), submetidos, após amamentação, à dieta de alta densidade energética e predisposição à obesidade na vida adulta. Os autores relatam que tal prática também causa impacto na homeostase de glicose e lipídios, sendo os resultados mais relevantes: tanto o grupo controle quanto o de restrição alimentar mostraram vários níveis de hormônios reguladores em resposta ao consumo de alimentos, o grupo com restrição mostrou significantes e diferentes efeitos na composição de perfil glicídico e lipídico e, que a

¹ Proteína produzida no fígado, papel importante no desenvolvimento da musculatura, na diminuição glicose no sangue, na diminuição da gordura corporal, altera a oxidação lipídica a aumenta a síntese proteica.

² Restrição de Crescimento Intrauterino Programada.

prole do sexo masculino mostrou mais efeitos adversos no metabolismo da glicose, enquanto que a prole do sexo feminino mostrou mais na homeostase de lipídeos. Ao final, os autores concluíram que a resposta a uma dieta de alta densidade energética após a amamentação altera a regulação metabólica, programando a prole de IUGR para obesidade na vida adulta .

Lukaszewski et al. (2011), em diferentes experimentos com roedores nascidos de Maternal Prenatal Undernutrition³, comprovaram que estes podem predispor indivíduos subnutridos na gestação a modular o perfil do tecido adiposo de um modo específico que tenha o metabolismo lipídico alterado e acumulação de gordura, especificamente dentro de um ambiente obesogênico.

4.2. PÓS-NATAL IMEDIATO

O rápido crescimento dos recém nascidos de baixo peso é relacionado ao risco de obesidade e desordens metabólicas, observando a remodelação do tecido adiposo face à subnutrição fetal. Sendo resultado de interação entre excesso de deficiência e exposição do recém-nascido a uma dieta de alta densidade energética, demonstrando que há interferências nos padrões de crescimento. Da mesma forma que subnutrição pode trazer atraso no desenvolvimento fetal, a supernutrição pode levar ao aumento de ganho de peso, hiperinsulinemia e hiperleptinemia. Podem ser observados os diferentes tamanhos de adipócitos, dependendo da nutrição a qual for submetido, se com restrição ou não. É um debate contínuo de definição entre predisposição e/ou prevenção de adipogênese (PATEL & SRINIVASAN, 2011; LUKASZEWSKI et al., 2012; KOMURA et al., 2013; BARBERO et al., 2013; THOMPSON et al., 2014).

O rápido crescimento na infância, principalmente entre nascidos com baixo peso ou com desnutrição uterina, aumenta consideravelmente o risco de obesidade e doenças metabólicas. Ainda podendo induzir a uma aceleração de deposição de gordura subcutânea e visceral em uma High Fat Diet⁴⁴ (HFD), estando também envolvido no desenvolvimento de distúrbios metabólicos em detrimento da saúde. Isso pode indicar como os padrões de crescimento infantis podem mudar o fenótipo já adquirido no útero (KOMURA et al., 2013).

³ Desnutrição Materna pré-natal.

⁴ Dieta com altos teores de gorduras.

Em um estudo com ratos, divididos em quatro grupos, sendo os dois primeiros com restrição intrauterina, um com dieta *ad libitum*⁵, outro HFD pós-natal e outros dois grupos com dieta sem restrição nutricional intrauterina, sendo um com dieta normal pós-natal e outro HFD, foram observadas três mudanças: desnutrição uterina, aumento de peso rápido na infância e alimentação em excesso na vida adulta. Os autores concluíram que o aumento do tecido adiposo é uma mudança patológica essencial da obesidade, mas que são necessários estudos com humanos. Esse estudo se apresentou como o primeiro a comprovar que o aumento rápido do peso infantil pode acelerar a modulação do tecido adiposo e uma transformação patológica de um estado obeso metabolicamente saudável para um estado obeso metabolicamente mórbido na vida adulta (KOHMURA et al., 2013).

Barbero et al. (2013), em um estudo com suínos, encontraram que a exposição da vida intrauterina à desnutrição materna é associada a mudanças significantes no pós-natal imediato e desenvolvimento juvenil, metabolismo e subsequente fenótipo adulto. Essas mudanças foram moduladas principalmente pelo tipo e tempo de desnutrição materna, ainda tendo achado fortes efeitos da modulação distintamente entre sexo feminino e masculino. A exposição no pós-natal imediato a uma superalimentação não foi necessária para acionar efeitos de padrão de crescimento e gordura.

Contudo, houve acúmulo significativo de gordura corporal nestes indivíduos expostos à dieta obesogênica (depois da desnutrição materna), comparados à indivíduos de dieta materna balanceada. É interessante observar que esses efeitos são mais prevalentes em indivíduos da prole do sexo feminino, principalmente se a subnutrição for estabelecida nos dois últimos terços da gestação. Nesse caso, as fêmeas tiveram maior predisposição à obesidade. Essas alterações de crescimento e aumento de gordura corporal poderiam estar relacionadas ao desenvolvimento de síndrome metabólica. Esse estudo proporcionou bases para afirmar que existe assim um elo de ligação entre genética e fatores ambientais na determinação do fenótipo adulto. Como os suínos são animais geneticamente adaptáveis às condições agressivas ambientais e carências nutricionais, esse estudo translacional⁶ deu suporte para análises de situações semelhantes a essas em países em

⁵ À vontade.

⁶ Refere-se ao estudo que se inicia na ciência básica e termina na aplicação prática.

desenvolvimento como China e Índia, países esses de população que se adapta a sobreviver em ambientes agressivos e exposição a dietas de alta densidade energética (BARBERO et al., 2013).

Quanto aos aspectos de consumo alimentar, é possível que essas alterações ocorram em maior intensidade devido à introdução de alimentos adoçados antes da idade recomendada (seis meses), e possam ampliar o consumo de alimentos com maior densidade energética dessas crianças futuramente (PATEL & SRINIVASAN, 2011).

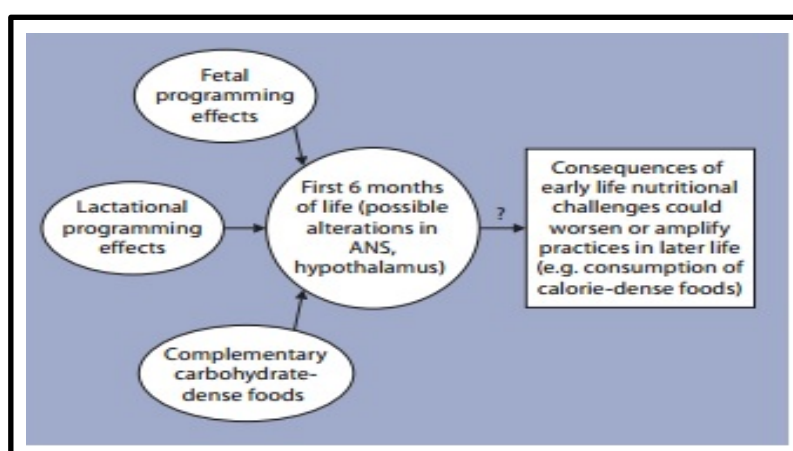


Figura 2: Baseado em estudos animais e observações em humanos, as alterações nutricionais e *mal-programming* durante o pós-natal imediato (antes de seis meses) poderiam aumentar significativamente o risco do desenvolvimento de desordens metabólicas na vida adulta. ANS= Sistema Nervoso Autônomo. Fonte: PATEL & SRINIVASAN, 2011.

Para investigar o tamanho das células de gordura visceral e subcutânea em fetos submetidos à desnutrição gestacional, e identificar como o tecido adiposo pode contribuir para alterar o metabolismo, Thompson et al (2014) conduziram um estudo em ratos e encontraram que os adipócitos da prole de mães desnutridas são maiores, independente do peso mais baixo.

A tolerância à insulina foi diminuída no tecido subcutâneo e inexistente no tecido visceral. Essas mudanças funcionais e morfológicas nos adipócitos foram acompanhadas pela atividade deficiente da cascata de sinalização de insulina, destacando o importante papel dos diferentes depósitos de tecido adiposo na patogênese de doenças metabólicas, contribuindo diretamente com mudanças em todo o metabolismo energético do corpo. Estes, portanto, foram chamados passos-chave no desenvolvimento das desregulações metabólicas. Por fim, os autores

concluíram que são necessários estudos em humanos, para a saúde metabólica, obesidade e risco de doenças cardiovasculares (THOMPSON et al., 2014).

Um outro estudo realizado com ratos sugeriu que o significado tanto pode ser interpretado como predisposição à adipogênese quanto a um mecanismo de proteção contra adiposidade. Por ser inconclusivo, os autores sugeriram como opção de decisão entre essas duas hipóteses: deveriam ser investigados ganho de peso, adiposidade, parâmetros endócrinos e metabólicos, bem como tecido adiposo na expressão do perfil genético em ratos entre 8 e 12 meses com dieta normal e de alta densidade, depois da restrição gestacional (LUKASZEWSKI et al., 2012).

4.3 HORMÔNIOS E *CATCH UP*⁷

A subnutrição gestacional aumenta o risco de diabetes tipo 2 e síndrome metabólica na vida adulta, porém as disfunções do eixo glicose-insulina não são detectáveis prontamente por testes convencionais nos recém-nascidos, podendo haver dificuldade de identificar os indivíduos em risco. De várias formas o estresse gerado pela escassez de nutrientes pode gerar mudanças hormonais, como na expressão da leptina ou na metilação⁸ do DNA. Pode também aumentar o cortisol e mediadores inflamatórios, influenciando na homeostase corporal e metabólica. Comparado o *catch up* precoce e o tardio, é possível observar em experimentos uma programação metabólica no útero. O feto se programa, através do hipotálamo, para reduzir a necessidade de nutrientes em face à restrição, influenciando os hormônios no crescimento fetal e na susceptibilidade às patologias (COUPÉ et al., 2009; KONGSTED et al., 2013; SHAHKHALILI et al., 2010; GREEN & LINESAND, 2010; JOUSSE et al., 2011; THORN et al., 2011; PENNINGTON et al., 2012; WANG et al., 2012; ENTRINGER et al., 2012;; FISHER et al., 2012; INADERA, 2013; WARCHOL et al., 2014).

A desnutrição pré-natal induz a severas alterações do metabolismo da leptina, no nível do hipotálamo, mas que não se manifesta até o início da vida adulta. A prole desnutrida na gestação não revelou grandes alterações em um estudo realizado com ovelhas, em função do estresse e limitação da alimentação. Foram observadas alterações e efeitos severos no controle da leptina e hipotálamo, que se

⁷ Alta velocidade de crescimento acima dos limites estatísticos para idade/maturidade durante um período definido de tempo, após um período de transição de inibição do crescimento.

⁸ Adição de um grupo metil, modificando a expressão gênica.

manifestaram na vida adulta e não na adolescência. Os autores concluíram que mais estudos são necessários para explorar possibilidades de intervenções, a fim de evitar resultados adversos mais na vida adulta, especialmente da segmentação desses eixos endócrinos (KONGSTED et al., 2013).

Outro estudo, este em ratos, comprovou que a desnutrição materna atua, na gestação e amamentação, na metilação do DNA e expressão da leptina, mudando a regulação desta. Animais nascidos de mães Low Protein Diet⁹ tiveram médio peso ao nascer e maior ingestão alimentar do que os nascidos de mães de dieta normal, afetando o balanço entre ingestão alimentar e gasto energético. Nos adultos esse estresse nutricional causou modificações permanentes na expressão da leptina, mostrando a ligação das influências ambientais com as consequências ao fenótipo permanentes. Os autores ainda relataram que podem ter efeitos hereditários prejudiciais na saúde e que esses podem durar por toda a vida nos indivíduos afetados. O estresse nutricional encontrado resultou na remoção dos grupos metil das dinucleotídeo citosina-fosfato-guaninas¹⁰, causando uma permanente modificação na expressão do gene da leptina, estabelecendo assim uma ligação entre influências ambientais e permanentes consequências ao fenótipo (JOUSSE et al, 2011).

Em um outro experimento com ratos, onde na gestação de mães com alimentação restrita houve uma redução de peso da prole, em comparação com uma gestação de dieta normal, esse efeito foi afirmado com a suplementação da mãe com leptina. Com uma dieta normal, os machos nascidos de dieta restrita apresentaram peso igual ao grupo controle, com pequeno percentual de gordura e alto percentual de massa magra. Após a exposição à alta densidade energética, apresentaram fatores que levam à síndrome metabólica, como aumento de peso, de gordura, e intolerância à glicose. Os nascidos de mãe com dieta restrita, mas com tratamento de leptina, tiveram efeitos atenuados no metabolismo da glicose e sistema IGF-1 (PENNINGTON et al, 2012).

Um outro estudo em ratos concluiu que essa restrição levou a um efeito direto na regulação do apetite no pós-natal imediato. Contudo, discutiram que o mecanismo de desenvolvimento do apetite e homeostase de insulina e leptina permanece nebuloso e difícil de ligar à regulação do hipotálamo. Levantaram ainda a

⁹ Dieta de baixos teores de proteína

¹⁰ Ligada ao controle de genes

hipótese de que o aumento do crescimento de *catch up (growth)* pode afetar diferentemente o apetite e regulação do apetite em ratos nascidos com IUGR.

Comparando o *catch up* imediato e o tardio no metabolismo e comportamento em alimentação, demonstraram que, independentemente do padrão de crescimento pós-natal, houve uma programação metabólica no útero. Mas também discutiram que o imediato *catch up* após IUGR poderia ser a consequência em detrimento da saúde do adulto. Finalizaram que a elucidação dos eventos do desenvolvimento e molecular deve ser enfatizada em vários órgãos, como pâncreas, hipotálamo e tecido adiposo, durante o período de lactação (COUPÉ et al 2009).

Outro experimento efetuado em ratos fez uma comparação, com restrição alimentar de duas formas, para observar o *catch up* precoce, intolerância à glicose e obesidade na vida adulta. O estudo relacionou que prole com restrição alimentar durante a gestação é mais suscetível que prole nascida com intervenção gestacional hormonal. O rápido *catch up* foi associado com intolerância à glicose. Em se tratando da restrição proteica, esta resultou em restrição do crescimento fetal, refletido em um peso corporal menor no nascimento, rápido *catch up* e intolerância à glicose (SHAHKHALILI et al, 2010).

Tanto a desnutrição quanto o excesso de ingestão alimentar do pai e da mãe afetam a expressão gênica e podem ter consequências ao longo da vida. No entanto, alterações na nutrição fetal podem resultar em adaptações que mudam permanentemente a estrutura, o metabolismo e a fisiologia da prole, predispondo essa à doenças metabólicas, podendo afetar a circulação sanguínea e consequente transferência insuficiente de nutrientes para o feto (WANG et al, 2012).

A resposta fetal compensatória à restrição nutricional, se persistir, poderia revelar-se mal adaptada no pós-natal, onde nutrientes são adequados, contribuindo para desenvolvimento de doenças metabólicas na vida adulta (GREEN E LINESAND, 2010).

As adaptações dos fetos com IUGR fazem com que eles reduzam a necessidade de nutrientes, cada órgão e tecido se adaptam diferentemente, com o cérebro mostrando a maior capacidade de manter suprimento de nutrientes e crescimento. Essas adaptações têm potencial em estocar nutrientes, que levam diretamente a complicações como obesidade, diabetes tipo 2, resistência à insulina e reduzida produção insulínica. Diminuindo a produção de células β , há o aumento de sensibilidade à glicose e insulina, número de células musculares diminuído e

incremento da produção da glicose. Essas adaptações, se persistirem, levam a essas doenças metabólicas (THORN et al., 2011).

O estresse intrauterino tem importante papel na programação fetal da susceptibilidade às doenças. Tanto a nutrição quanto o estresse modificam ou condicionam o estado um do outro. Os efeitos que interagem são mais parecidos com o cenário que acentuam causas do contexto das desordens, incluindo obesidade e desordem metabólica. O estresse aumenta o cortisol fetal (e materno) e mediadores inflamatórios, podendo impactar a estrutura e a função cerebral, o tecido adiposo, pâncreas e fígado, que estão relacionados com a composição corporal, homeostase e função metabólica (ENTRINGER et al, 2012).

Os hormônios que regulam o apetite, juntamente com a ação do hipotálamo, devem ter influência no crescimento fetal. A presença da grelina e seu receptor em várias células e órgãos mostram a sua ampla atividade no corpo. As diferentes concentrações desses hormônios geram uma questão: em diferentes fases da gestação podem ou não ser modulados antes do nascimento para evitar obesidade? A presença de leptina na mucosa gástrica sugere uma função da leptina no desenvolvimento do nascituro. O pâncreas que não se desenvolve também gera baixo peso ao nascer (WARCHOL et al, 2014).

Cada vez mais vem se tornando comprovado que as doenças metabólicas da vida adulta estão associadas ao desenvolvimento intrauterino. A desnutrição intrauterina está associada ao crescimento da susceptibilidade de adultos em doenças metabólicas como obesidade, doenças cardiovasculares e diabetes tipo 2. Com as doenças metabólicas em níveis mais elevados na população mundial, são necessárias mais pesquisas para verificar e entender os mecanismos dessas alterações para a programação de fetos e consequente prevenção ao desenvolvimento dessas doenças da vida adulta. Atualmente estudos demonstram que as interações do sistema imunoneuroendócrino são a chave para se entender as doenças metabólicas. Com o conhecimento dessas interações será possível o tratamento e prevenção desde a origem fetal. (FISHER et al, 2012).

As influências externas durante a vida uterina podem resultar em mudanças permanentes na fisiologia e no metabolismo da crianças, que podem se tornar riscos de doenças na vida adulta. A subnutrição materna e rápido ganho de peso pós-natal são associados à diabetes tipo 2 e obesidade, resumindo assim as implicações biomédicas na origem e desenvolvimento da saúde e da doença (INADERA, 2013).

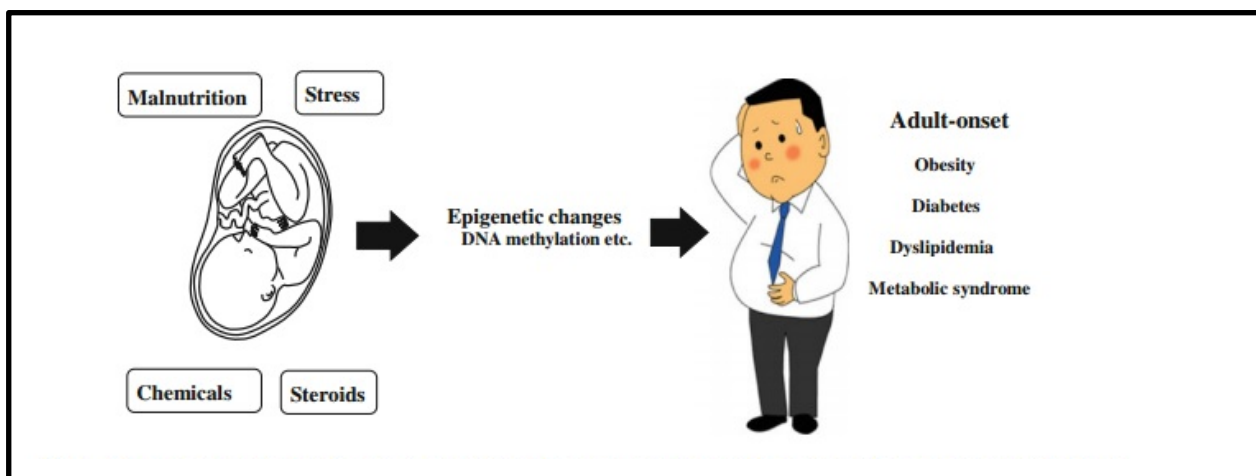


Figura 3: Interferências durante o período fetal podem causar doenças crônicas não transmissíveis como obesidade e diabetes tipo 2. Fonte: INADERA, 2013.

Como os riscos dessas doenças são determinados na maioria das vezes antes do nascimento, as intervenções têm que ser determinantes, mesmo que depois do nascimento, para reverter os efeitos da desnutrição intrauterina. Se na vida adulta elas são limitadas por vários fatores alheios à vontade dos indivíduos, seria interessante no início da vida tentar essas mudanças. Melhorar a alimentação não só beneficia a população atual como gerações futuras. Assim, melhorias para o consumo de uma dieta saudável durante a gravidez e melhorar a nutrição disponibilizada seria importante para poder conduzir ao peso normal no nascimento e crescimento no início da vida. Assim reduziria o risco de doenças metabólicas (INADERA, 2013).

CONCLUSÕES

O presente estudo foi capaz de analisar as evidências científicas sobre a influência da desnutrição intrauterina e alimentação do recém-nascido no desenvolvimento da obesidade.

Estudos recentes têm demonstrado que desnutrição gestacional tem profunda ligação com a programação do feto no desenvolvimento da obesidade, levando-o a ter um armazenamento da dieta de alta densidade energética, a alterar o metabolismo da glicose, a produção de insulina e das funções hepáticas. Esta estratégia de sobrevivência provocaria uma diferenciação permanente dos sistemas regulatórios, o que resultaria em uma acumulação excessiva de energia e, consequentemente, de gordura corporal, quando o indivíduo é exposto a um fornecimento de energia alimentar irrestrito após a desnutrição fetal ou pós-natal imediato. Como o atraso do crescimento intrauterino e o baixo peso ao nascer são comuns nos países em desenvolvimento, este mecanismo pode resultar no estabelecimento de uma população tendente à obesidade e aos riscos dela inerentes.

O processo genético em interação com o meio ambiente forma o fenótipo dos indivíduos, alterando as funções metabólicas, observando a remodelação do tecido adiposo face à subnutrição fetal. Através do resultado de interação entre nutrição deficiente e exposição do recém-nascido a uma dieta de alta densidade energética, demonstra que há interferências nos padrões de crescimento.

Ao identificar como os nutrientes e compostos bioativos atuam na modulação da expressão gênica, vê-se que, os indivíduos, sujeitos às interferências gestacionais, sofrem uma programação metabólica no útero materno, observando assim o desenvolvimento da obesidade.

O feto se programa, através do hipotálamo, para reduzir a necessidade de nutrientes em face à restrição, influenciando os hormônios no crescimento fetal e na susceptibilidade às patologias derivadas da obesidade.

Estudos epidemiológicos e experimentais oferecerem fortes evidências de que os efeitos do *programming* interferem na gênese de doenças na idade adulta. Em virtude de esse fato ser particularmente importante em nações que experimentam o processo de transição nutricional, faz-se necessário que as políticas de saúde

pública intensifiquem seus esforços em medidas que promovam adequado ganho de peso intrauterino e nutrição pós-natal. Com o intuito de promover a rápida recuperação do estado nutricional durante a infância, é importante haver principalmente intervenções nutricionais que proporcionem melhor qualidade na alimentação de crianças e nutrizes. No entanto, não sem antes oferecer conhecimento, incentivo e mesmo suporte adequado às gestantes de classe social de menor acesso às condições ideais de nutrição e saúde, certificando que essas gestantes tenham o necessário para o desenvolvimento gestacional saudável.

A nutrição vai além, a concretização das ações de alimentação e nutrição na atenção primária à saúde é fundamental, assim como a inclusão deste tema na formação dos profissionais de saúde, a fim de capacitar o profissional para identificar e realizar intervenções em crianças obesas. Logo, uma abordagem multidisciplinar é fundamental para formação de hábitos de vida saudáveis com o intuito de reduzir a prevalência da obesidade infantil. A nutrição infantil tem que ser priorizada na saúde pública como promoção da saúde e prevenção de doenças. O aconselhamento de uma alimentação equilibrada e a adoção de um estilo de vida saudável deve ser a melhor maneira para controle da obesidade infantil.

E prevenir a obesidade significa diminuir, de forma racional e menos onerosa, a incidência de doenças crônicas não transmissíveis. Tem que se avaliar a importância de introduzir orientação nutricional como estratégia de combate à obesidade, com ações integradas envolvendo famílias, escolas, a comunidade e a indústria de alimentos.

Considerando-se o aumento excessivo do excesso de peso e das doenças crônicas não transmissíveis, é grande o desafio em orientar e modificar hábitos alimentares familiares visando à formação de hábitos saudáveis e à promoção de saúde. Praticando alimentação saudável prevenimos, além da obesidade, as patologias associadas. E estimulando a prática de atividades físicas regulares, diminuimos o sedentarismo, auxiliando a manutenção de um peso adequado. A subnutrição fetal e supernutrição infantil e o risco de obesidade futura é inequívoca.

Melhorar a alimentação não só beneficia a população atual como gerações futuras. Assim, melhorias para o consumo de uma dieta saudável durante a gravidez e melhorar a nutrição disponibilizada é importante para poder conduzir ao peso normal no nascimento e crescimento no início da vida.

REFERÊNCIAS

- BALCI, Mustafa Mucahit et al. Low birth weight and increased cardiovascular risk: Fetal programming. **International Journal of Cardiology**, Amsterdam, v. 144, n. 1, p. 110-111, Sep. 2010.
- BARBERO, Alicia et al. Maternal Malnutrition and Offspring Sex Determine Juvenile Obesity and Metabolic Disorders in a Swine Model of Leptin Resistance. **PLoS ONE**, v. 8, n.10, 2013. doi10.1371/journal.pone.0078424.
- BARKER, DJ. The developmental origins of adult disease. **J AM Coll Nutr**; v. 23, n.6 Suppl, p. 588S-595S, 2004.
- BEGUM, Ghazela et al. Epigenetic changes in fetal hypothalamic energy regulating pathways are associated with maternal undernutrition and twinning. **The FASEB Journal**, v. 26, n. 4, p.1694-1703, 2012. DOI: 10.1096/fj.11-198762.
- COUPÉ, Bèrengère et al. The timing of “catch-up growth” affects metabolism and appetite regulation in male rats born with intrauterine growth restriction. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 297: p. R813–R824, 2009. First published July 15, 2009; Doi 10.1152/ajpregu.00201.2009.
- DESAI, Mina et al. Programmed metabolic syndrome: prenatal undernutrition and postweaning overnutrition. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 293, R2306–R2314. First published September 26, 2007. Doi10.1152/ajpregu.00783.2006.
- ENTRINGER, Sonja et al. Fetal Programming of Body Composition, Obesity and Metabolic Function: The Role of Intrauterine Stress and Stress Biology. **Journal of Nutrition and Metabolism**, Article ID 632548, 16 pages, 2012. Doi: 10.1155/2012/63254.8
- FISHER, R E et al. Fetal Programming of the Neuroendocrine-Immune System and Metabolic Disease. **Journal of Pregnancy**, vol 302, Article ID 792934, 10 pages, 2012. Doi:10.1155/2012/792934.
- FRISANCHO, A. R. Obesity, growth and development. **Am. J. Hum. Biol.**, v. 15, p. 728–729, 2003. Doi: 10.1002/ajhb.10195
- GEORGE, Lindsey A et al. Early maternal undernutrition programs increased feed intake, altered glucose metabolism and insulin secretion, and liver function in aged female offspring. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol**, v. 302, p. R795–R804, 2012. First published January 25, 2012. Doi: 10.1152/ajpregu.00241.2011.
- GREEN, Alice S; LINESAND, Sean W. Remembering development-epigenetic responses to fetal malnutrition. **J Physiol**, v. 588.9 , p. 1379–1380, 2010.
- HALES, C N; BARKER, DJ. The thrifty phenotype hypothesis. **Br Med Bull**; v. 60, p. 21-32, 2001.
- HYATT, MA et al. Suboptimal maternal nutrition, during early fetal liver development, promotes lipid accumulation in the liver of obese offspring. **Society for Reproduction and Fertility**, v. 141, n. 1, p. 119-26, Jan, 2011. Doi: 10.1530/REP-10-0325
- INADERA, Hidekuni Developmental origins of obesity and type 2 diabetes: molecular aspects and role of chemicals. **Environ Health Prev Med** v. 18, p. 185–197, (2013) DOI 10.1007/s12199-013-0328-8.
- JOUSSE, Céline et al. Perinatal undernutrition affects the methylation and expression of the leptin gene in adults: implication for the understanding of metabolic syndrome. **FASEB J** Sep 13; v. 25, n. 9, p. 3271-8. 2011. Epub 2011, Jun 13.
- KOHMURA, Yukiko Kobayashi et al. Association between body weight at weaning and remodeling in the subcutaneous adipose tissue of obese adult mice with undernourishment in utero..**Reprod Sci**, v. 20, n. 7, p. 813-27, Jul 7, 2013. Epub 2013 Jan 7.

KONGSTED, Anna H et al. Pre- and postnatal nutrition in sheep affects β -cell secretion and hypothalamic control. **J Endocrinol.** v. 219, n. 2, p.159-71, Oct 4, 2013. Doi: 10.1530/JOE-13-0099.

LOPEZ-JARAMILLO, Maternal undernutrition and cardiometabolic disease: a Latin American perspective. **BMC Medicine** , v. 13, n. 41, (2015). DOI 10.1186/s12916-015-0293-8.

LUCAS, A et al. Fetal origins of adult disease; the hypothesis revisited. **BMJ**; v. 319, p. 245-249, 1999.

LUKASZEWSKI, Marie-Amélie et al. Is the adipose tissue a key target of developmental programming of adult adiposity by maternal undernutrition? **Adipocyte Landes Bioscience** v. 1, n. 1, p. 64–67, January/February/March 2012; G 2012.

LUKASZEWSKI, Marie-Amélie et al. Maternal prenatal undernutrition programs adipose tissue gene expression in adult male rat offspring under high-fat diet. **Am J Physiol Endocrinol Metab** 301: E548–E559, 2011. First published June 28, 2011. Doi:10.1152/ajpendo.00011.2011.

McDONALD, S D t al. Overweight and obesity in mothers and risk of preterm birth and low birth weight infants: systematic review and meta-analyses. **BMJ**, London, v.341, p .c348, Jul 2010.

O'CONNELL, S et al. Medical, nutritional, and dental considerations in children with low birth weight. **Pediatr. Dent.**, Chicago, v. 31, n. 7, p. 504-512, Nov/Dec 2009.

PATEL, M S; SRINIVASAN, M. Metabolic programming due to alterations in nutrition in the immediate postnatal period. **J. Nutr.**, Philadelphia, v. 140, n. 3, p. 658-661, Mar. 2010.

PATEL, Ichand S; SRINIVASAN, Malathi. Metabolic Programming in the Immediate Postnatal Life. **Ann Nutr Metab.**, v. 58, suppl. n. 2, p. 18–28, 2011. DOI: 10.1159/000328040.

PENNINGTON, Katheeen A et al. Effect of Food Restriction and Leptin Supplementation on Fetal Programming in Mice. **Endocrinology** , v. 153, n. 9, p. 4556–4567. September 2012

ROSSI, Camila Elizandra e VASCONCELOS, Francisco de Assis Guedes. Birth weight and obesity in children and adolescentes: a systematic review. **Revista Brasileira de Epidemiologia**; v. 13 n. 2, 01/2010 DOI: 10.1590/S1415-790X2010000200007.

SAWAYA, Ana Lidia. Desnutrição: consequências em longo prazo e efeitos da recuperação nutricional. **Estudos Avançados**; v. 20, n. 58, p. 147-158, 2006.

SHAHKHALILI, Yasaman et al. Comparison of two models of intrauterine growth restriction for early catch-up growth and later development of glucose intolerance and obesity in rats. **Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol** v. 298: p. 141–146, 2010. First published November 4, 2009. Doi: 101152/ajpregu.00128.2009.

SINGHAL, A et al. Programming of lean body mass: a link between birth weight, obesity, and cardiovascular disease. **Am J Clin Nutr.**, v. 77, n. 3, p. 726-30, 2003.

THOMPSON, Nichola et al. Metabolic programming of adipose tissue structure and function in male rat offspring by pre natal undernutrition. **Nutrition & Metabolism** 2014, v. 11, n. 50.

THORN, Sthephanie R et al. The Intrauterine Growth Restriction Phenotype: Fetal Adaptations and Potential Implications for Later Life Insulin Resistance and Diabetes. **Semin Reprod Med.** v. 29, n. 3, p. 225–236, May, 2011. doi: 10.1055/s-0031-1275516.

WANG, Junjun et al. Nutrition, Epigenetics and Metabolic Syndrome. **Antioxidants & Redox Signaling**, v. 17, n. 2, Mary Ann Liebert, Inc., 2012. DOI: 10.1089/ars.2011.4381.

WARCHOŁ Magdalena et al. The role of ghrelin, leptin and insulin in foetal development. **Ann Agric Environ Med.**, v. 21, n.2, p. 349–352, 2014 Doi: 10.5604/1232-1966.1108603.

WHO – **The world health report 2003** – Shaping the future. Neglected global epidemics: three growing threats. Geneva World Health Organization, 2003.

